

明 細 書

ポリロタキサン及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、ポリロタキサン及びその製造方法に関し、特に両末端に $-\text{CO}-\text{NH}-$ 封鎖基又は $-\text{CO}-\text{O}-$ 封鎖基などのカルボキシル基と反応する基を有する封鎖基とカルボキシル基とが反応して得られる構造を有するポリロタキサン及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] ポリロタキサンは、環状分子(回転子:rotator)の開口部が直鎖状分子(軸:axis)によって串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンの両末端(直鎖状分子の両末端)に、環状分子が遊離しないように封鎖基を配置して成る。例えば、環状分子として α -シクロデキストリン(以降、シクロデキストリンを単に「CD」と略記する場合がある)、直鎖状分子としてポリエチレングリコール(以降、「PEG」と略記する場合がある)を用いたポリロタキサンは、種々の特性を有することから、その研究が近年、盛んに行われている。

[0003] ポリロタキサンの調製法は一般に、PEGの両末端である $-\text{OH}$ 基を $-\text{NH}_2$ 基に置換して、両末端が $-\text{NH}_2$ 基である $\text{H}_2\text{N}-\text{PEG}-\text{NH}_2$ を得た後、該 $\text{H}_2\text{N}-\text{PEG}-\text{NH}_2$ と α -CDとを混合して α -CDが包接された擬ポリロタキサンを得、その後、該擬ポリロタキサンと $-\text{COOH}$ 基を有する封鎖基(BI-COOH)、例えばアダマンタン酢酸とを反応させて擬ポリロタキサンのPEG部位の両末端が $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{BI}$ 基で封鎖されたポリロタキサンを得ていた(特許文献1を参照のこと)。

[0004] 一般に、 $-\text{NH}_2$ 基と $-\text{COOH}$ 基とのアミド化反応は、カルボキシル基を活性化して正電荷を帯びたカルボニル炭素にアミンの非共有電子対が求核的に攻撃して行う反応が多く用いられている。この場合、活性化カルボニルに対して大過剰のアミンを添加する人が多い(非特許文献1を参照のこと)。

[0005] また、両末端が $-\text{NH}_2$ 基である $\text{H}_2\text{N}-\text{PEG}-\text{NH}_2$ は市販されているものの、PEGの分子量に関してその種類が乏しく、特にPEGの分子量が大であるものが乏しい。そ

のため、PEGの両末端-OH基をN,N'-カルボニルジイミダゾール及びエチレンジアミンで修飾して、種々のPEG分子量、特にPEG分子量が大である $H_2N-PEG-NH_2$ を調製していた(特許文献1及び非特許文献2を参照のこと)。これを、上述と同様の方法によりポリロタキサンへとさらに調製することにより、種々の分子量を有するポリロタキサンを得ていた。

特許文献1:WO 01/83566号公報。

非特許文献1:P. Bulpitt, D. Aeschlimann, J. Biomed. Mater. Res., 47 (1999), 152-169。

非特許文献2:H. Fujita, T. Ooya, N. Yui, Macromolecules 32 (1999), 2534-2541。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、上記のアミド化反応、即ち、CDが包接された $H_2N-PEG-NH_2$ と-COOH基を有する封鎖基との反応において、大過剰のアミンを用いること、即ち $H_2N-PEG-NH_2$ を大過剰で用いることは、収率上及びコスト上、好ましくない。また、反応を効率よく行うために、大過剰のカルボキシル基、即ち-COOH基を有する封鎖基を大過剰に用いる方策を採ることもできるが、この場合、活性化試薬、例えばBOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート)及び/又はHOBt試薬(1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール・モノヒドレート)が大量に必要となり、コスト上、好ましくない。

[0007] また、両末端が-NH₂基である $H_2N-PEG-NH_2$ を用いる場合、封鎖基はアミンと反応する物質、例えば-COOH基を有するものに限定される。したがって、封鎖基の選択性が限定されるか又は所望の封鎖基を得るためにさらにコストがかかる虞がある。

さらに、特許文献1及び非特許文献2の方法により、種々の分子量を有し、且つ両末端に-NH₂基を有する $H_2N-PEG-NH_2$ を得ることができるが、その末端は詳細には $-O-(CH_2)_2-O-CO-NH-(CH_2)_2-NH_2$ であった。このため、PEG部位と封鎖基との間に、ウレタン結合又はカルバメート結合($-O-CO-NH-$)とアミド結合とが存在するため、化学的に不安定になる虞があった。

[0008] そこで、本発明の目的は、従来技術が有していた問題点を解決することにある。

具体的には、本発明の目的は、擬ポリロタキサンを大過剰で用いることなく、及び／又は活性化試薬を大過剰に用いることなく、収率良く且つコスト上も好ましいポリロタキサンの製造方法を提供することにある。

[0009] また、上記目的に加えて、又は上記目的の他に、本発明の目的は、従来技術が有していた問題点、即ち封鎖基の種類に関して、より選択性の幅を広げ、所望の封鎖基を有するポリロタキサン及びその製造方法を提供することにある。

さらに、上記目的に加えて、又は上記目的の他に、本発明の目的は、種々のPEG分子量を有し且つ化学的に安定な結合を有するポリロタキサン及びその製造方法を提供することにある。

[0010] 具体的には、本発明の目的は、従来、封鎖基側の —COOH 基とPEG側の —NH_2 基との反応により得ていたポリロタキサンに替えて、PEG側を —COOH 基とし且つ封鎖基側を該 —COOH と反応する基、例えば —NH_2 基又は —OH 基とし、これらの反応により、例えば —CO—NH—BI 末端又は —CO—O—BI 末端などのPEG側の —COOH 基と該 —COOH と反応する基とが反応した結果得られる構造を有するポリロタキサン、及びその製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、以下の発明により、上記課題を解決できることを見出した。

<1> ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程；及びカルボキシル基と反応する基を有する封鎖基と前記擬ポリロタキサンとを反応させて両末端に封鎖基を有するポリロタキサンを得る封鎖工程；を有するポリロタキサンの製造方法。

<2> 上記<1>において、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基が —NH_2 基を有する封鎖基又は —OH 基を有する封鎖基であり、ポリロタキサンの両末端はそれぞれ、 —CO—NH— 封鎖基又は —CO—O— 封鎖基の構造を有するのがよい。

[0012] <3> ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポ

リエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;及び擬ポリロタキサンと -NH_2 基又は -OH 基を有する封鎖基とを反応させて、 -CO-NH- 封鎖基又は -CO-O- 封鎖基の両末端を有するポリロタキサンを得る封鎖工程;を有するポリロタキサンの製造方法。

<4> 上記<1>〜<3>のいずれかにおいて、カルボキシル化ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコールを2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)により酸化して得られるのがよい。

[0013] <5> 複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接され、該カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端に前記複数のシクロデキストリン分子が遊離しないように封鎖する封鎖基を有するポリロタキサンであって、前記両末端は、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基とカルボキシル基とが反応して得られる構造を有する、上記ポリロタキサン。

<6> 上記<5>において、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基が -NH_2 基を有する封鎖基又は -OH 基を有する封鎖基であり、それによって得られる構造がそれぞれ、 -CO-NH- 封鎖基又は -CO-O- 封鎖基で表されるのがよい。

[0014] <7> 複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接され、該カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端に複数のシクロデキストリン分子が遊離しないように封鎖する封鎖基を有するポリロタキサンであって、両末端の封鎖基が -CO-NH-BI 基又は -CO-O-BI 基の構造を有する、上記ポリロタキサン。

[0015] <8> 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化してポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールを得るカルボキシル化工程;及びカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、シクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;を有する擬ポリロタキサンの製造方法。

[0016] <9> シクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが

串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンであって、カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端はCOOH基である擬ポリロタキサン。

<10> 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化してポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールを得る、カルボキシル化ポリエチレングリコールの製造方法。

発明の効果

[0017] 本発明により、擬ポリロタキサンを大過剰で用いることなく、及び／又は活性化試薬を大過剰に用いることなく、収率良く且つコスト上も好ましいポリロタキサンの製造方法を提供することができる。

[0018] また、上記効果に加えて、又は上記効果の他に、本発明により、封鎖基の種類に関して、より選択性の幅を広げ、所望の封鎖基を有するポリロタキサン及びその製造方法を提供することができる。

さらに、上記効果に加えて、又は上記効果の他に、本発明により、種々のPEG分子量を有し且つ化学的に安定な結合を有するポリロタキサン及びその製造方法を提供することができる。

[0019] 具体的には、本発明により、従来、封鎖基側の-COOH基とPEG側の-NH₂基との反応により得ていたポリロタキサンに替えて、PEG側を-COOH基とし且つ封鎖基側を該-COOHと反応する基、例えば-NH₂基又は-OH基とし、これらの反応により、例えば-CO-NH-BI末端又は-CO-O-BI末端などのPEG側の-COOH基と該-COOHと反応する基とが反応した結果得られる構造を有するポリロタキサン、及びその製造方法を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程；及びカルボキシル基と反応する基を有する封

鎖基と前記擬ポリロタキサンとを反応させて、両末端に封鎖基、例えば —CO—NH— 封鎖基又は —CO—O— 封鎖基で表される封鎖基を有するポリロタキサンを得る封鎖工程;を有するポリロタキサンの製造方法を提供する。なお、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基は、 —NH_2 基を有する封鎖基又は —OH 基を有する封鎖基であるのがよく、それぞれを用いることにより —CO—NH— 封鎖基を有するポリロタキサン又は —CO—O— 封鎖基を有するポリロタキサンを得るのがよい。

[0021] 本発明のポリロタキサンの製法は、まず、ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程に付される。

本発明に用いられるポリエチレングリコール(PEG)は、その分子量が限定されず、高分子量のものであってもよい。

[0022] カルボキシル化PEG、即ちその両末端がカルボキシル化(—COOH)されているPEGは、従来より公知の方法により得られたもの、例えば過マンガン酸カリウムによる酸化、酸化マンガン／過酸化水素による酸化などによって得られたもの、無水コハク酸付加法によって得られたもの、又はブromo酢酸エチルを付加した後にアルカリ加水分解するいわゆるカルボキシメチル化法によって得られたものなどを用いてもよい。

特に、カルボキシル化PEGは、PEGを2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)により酸化して得られるものを用いるのが好ましい。

[0023] TEMPOを用いる酸化は、水に臭化ナトリウム及び次亜塩素酸ナトリウムを共存させた弱塩基性下の系、又は水-有機溶媒(例えば塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルなど)の2相系もしくは混合系溶媒に炭酸水素ナトリウム又は臭化カリウムなどを共存させた系で行うことができる。また、圧力:大気圧下、温度: 0°C ～室温などの条件で行うことができる。特に好ましいTEMPO酸化の条件は、水に臭化ナトリウム及び次亜塩素酸ナトリウムを共存させ、pHを10～11に保持しながら、 0°C ～室温、大気圧下で行うのがよい。

[0024] TEMPOを用いる酸化は、従来のカルボキシル化PEGの製法と異なり、1つの工程でカルボキシル化が行える点、修飾率が向上する点で好ましい。

- [0025] カルボキシル化PEGと混合するシクロデキストリン(CD)は、各種のCDを用いることができる。例えば、 α -CD、 β -CD、 γ -CDなどを挙げることができる、 α -CDであるのが好ましい。
- [0026] カルボキシル化PEGとCDとを混合する条件は、溶媒中に両者を添加し、温度：室温付近、圧力：大気圧、時間：数時間～一昼夜、放置する条件であるのがよい。用いる溶媒は、カルボキシル化PEG及びCDを溶解する溶媒であれば、特に限定されないが、水、DMSO、DMFなどを挙げることができる。
- [0027] 包接工程によって得られた擬ポリロタキサンは、次いで、該擬ポリロタキサンと —NH_2 基又は —OH 基を有する封鎖基とを反応させて、 —CO—NH— 封鎖基又は —CO—O— 封鎖基の両末端を有するポリロタキサンを得る封鎖工程に付される。
- [0028] 封鎖基は、カルボキシル基と反応する基、例えば —NH_2 基又は —OH 基を有し、得られるポリロタキサンのCDが串刺し状の包接状態から解放されないようにCDを封鎖する基であれば、特に限定されない。カルボキシル基と反応する基としては、 —NH_2 基又は —OH 基であるのが好ましいが、これに限定されない。例えば、封鎖基は、カルボキシル基と反応する基を有する次のものを挙げることができる。ジニトロフェニル基類、アダマンタン基類、アントラセン基類、トリチル基類、シクロデキストリン類、フルオレセイン類及びピレン類、並びにこれらの誘導体基を挙げることができるが、これに限定されない。
- [0029] 封鎖工程の条件は、封鎖基が有するカルボキシル基と反応する基に依存して用いることができる。例えば、カルボキシル基と反応する基として —NH_2 基又は —OH 基を用いる場合、従来より公知のアミド化又はエステル化反応に用いられる条件を用いてもよい。なお、本発明において、アミド化反応を生じるカルボキシル基側が擬ポリロタキサンであり、アミノ基側が封鎖基である場合、擬ポリロタキサンを大過剰に用いる必要がないため、好ましい。また、一般のアミド化反応に用いられる活性化試薬、例えばBOP試薬及び／又はHOBt試薬についても大過剰に用いる必要がないため、好ましい。
- [0030] 上記の方法により、本発明は、複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接され、該カルボキシル化ポリエチレン

グリコールの両末端に複数のシクロデキストリン分子が遊離しないように封鎖する封鎖基を有するポリロタキサンであって、前記両末端は、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基とカルボキシル基とが反応して得られる構造を有するポリロタキサンを提供することができる。なお、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基として $-NH_2$ 基を有する封鎖基又は $-OH$ 基を有する封鎖基を用いるのがよく、この場合、得られるポリロタキサンの両末端が $-CO-NH-BI$ 基又は $-CO-O-BI$ 基の構造を有することができる。

ここで、シクロデキストリン分子、カルボキシル化PEG、及び封鎖基は、上述した通りである。また、「 $-CO-NH-BI$ 基」又は「 $-CO-O-BI$ 基」の「BI」は、 $-NH_2$ 基又は $-OH$ 基を有する封鎖基の $-NH_2$ 基又は $-OH$ 基以外の部位を意味する。

[0031] また、本発明は、ポリロタキサンの中間体である擬ポリロタキサン、及びその製造方法も提供する。

即ち、本発明の擬ポリロタキサンは、シクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンであって、カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端が $COOH$ 基であることに特徴を有する。

[0032] また、本発明の擬ポリロタキサンの製造方法は、カルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、シクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;を有する。特に、本発明の擬ポリロタキサンの製造方法は、カルボキシル化ポリエチレングリコールが2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化することにより、ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールを得るのがよい。

[0033] さらに、本発明は、ポリロタキサンの中間体、擬ポリロタキサン、の主要部位である、カルボキシル化ポリエチレングリコールの製造方法をも提供する。即ち、本発明のカルボキシル化ポリエチレングリコールの製造方法は、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化してポリエチレン

グリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールを得る。なお、この製法の条件等については、上述した通りである。

- [0034] 以下、実施例に基づいて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は本実施例に限定されるものではない。

実施例 1

- [0035] <PEGのTEMPO酸化によるPEG-カルボン酸の調製>

PEG(分子量2万または3.5万)10g、TEMPO(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル)100mg、及び臭化ナトリウム1gを水100mlに溶解した。得られた溶液に市販の次亜塩素酸ナトリウム水溶液(有効塩素濃度約5%)5mlを添加し、室温で攪拌しながら反応させた。反応が進行すると添加直後から系のpHは急激に減少するが、なるべくpH:10~11を保つように1N NaOHを添加して調製した。pHの低下は概ね3分以内に見られなくなったが、さらに10分間攪拌した。エタノールを最大5mlまでの範囲で添加して反応を終了させた。塩化メチレン50mlでの抽出を3回繰返して無機塩以外の成分を抽出した後、エバポレータで塩化メチレンを留去した。温エタノール250mlに溶解させた後、-4℃の冷凍庫に一晩おいてPEG-カルボン酸のみを析出させた。析出したPEG-カルボン酸を遠心分離で回収した。この温エタノール溶解-析出-遠心分離のサイクルを数回繰返す、最後に真空乾燥で乾燥させてPEG-カルボン酸を得た。収率95%以上。カルボキシル化率95%以上。

- [0036] <PEG-カルボン酸と α -CDとを用いた包接錯体の調製>

上記で調製したPEG-カルボン酸3g及び α -CD12gをそれぞれ別々に用意した70℃の温水50mlに溶解させた後、両者を混合し、その後、冷蔵庫(4℃)中で一晩静置した。クリーム状に析出した包接錯体を凍結乾燥し回収した。収率90%以上(収量約14g)。

- [0037] <アダマンタンアミンとBOP試薬反応系を用いた包接錯体の封鎖>

室温でジメチルホルムアミド(DMF)50mlにアダマンタンアミン0.13gを溶解し、上記で得られた包接錯体14gに添加した後、すみやかによく振りまぜた。続いて、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート)0.38gをDMF25mlに溶解したものを添加し、同様によく振

り混ぜた。さらに、ジイソプロピルエチルアミン0.14mlをDMF25mlに溶解したものを添加し、同様によく振り混ぜた。得られた混合物を冷蔵庫中で一晚静置した。その後、DMF／メタノール＝1：1混合溶液100mlを加えてよく混ぜ、遠心分離して上澄みを捨てた。このDMF／メタノール混合溶液による洗浄を2回繰り返した後、さらにメタノール100mlを用いた洗浄を同様の遠心分離により2回繰り返した。得られた沈澱を真空乾燥した後、ジメチルスルホキシド(DMSO)50mlに溶解し、得られた透明な溶液を水700ml中に滴下してポリロタキサンを析出させた。析出したポリロタキサンを遠心分離で回収し、真空乾燥又は凍結乾燥させた。このDMSO溶解－水中で析出－回収－乾燥のサイクルを2回繰り返し、最終的に精製ポリロタキサンを得た。添加した包接錯体をベースにした収率約68% (包接錯体14gからの収量は、分子量3.5万のPEGの場合9.6g)であった。

実施例 2

[0038] <シクロデキストリンとBOP試薬反応系を用いた包接錯体の封鎖>

室温でDMF50mlに、BOP試薬3g、HOBt1g、シクロデキストリン3.0g、ジイソプロピルエチルアミン1.25mlをこの順番で溶解させた。これに、実施例1で得られた包接錯体14gを添加した後、速やかによく振り混ぜた。スラリー状になった試料を冷蔵庫中で一晚静置した。その後、DMF／メタノール＝1：1混合溶液50mlを加えてよく混ぜ、遠心分離して上澄みを捨てた。このDMF／メタノール混合溶液による洗浄を2回繰り返した後、さらにメタノール100mlを用いた洗浄を同様の遠心分離により2回繰り返した。得られた沈澱を真空乾燥した後、DMSO50mlに溶解し、得られた透明な溶液を水700ml中に滴下してポリロタキサンを析出させた。析出したポリロタキサンを遠心分離で回収し、真空乾燥又は凍結乾燥させた。このDMSO溶解－水中で析出－回収－乾燥のサイクルを2回繰り返し、最終的に精製ポリロタキサンを得た。添加した包接錯体をベースにした収率約57% (包接錯体14gからの収量は、分子量3.5万のPEGの場合8.0g)であった。

請求の範囲

- [1] ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;及びカルボキシル基と反応する基を有する封鎖基と前記擬ポリロタキサンとを反応させて両末端に封鎖基を有するポリロタキサンを得る封鎖工程;を有するポリロタキサンの製造方法。
- [2] ポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、複数のシクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;及び前記擬ポリロタキサンと —NH_2 基又は —OH 基を有する封鎖基とを反応させて、 —CO—NH— 封鎖基又は —CO—O— 封鎖基の両末端を有するポリロタキサンを得る封鎖工程;を有するポリロタキサンの製造方法。
- [3] 前記カルボキシル化ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコールを2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)により酸化して得られる請求項1又は2記載の方法。
- [4] 複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接され、該カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端に前記複数のシクロデキストリン分子が遊離しないように封鎖する封鎖基を有するポリロタキサンであって、前記両末端は、カルボキシル基と反応する基を有する封鎖基とカルボキシル基とが反応して得られる構造を有する、上記ポリロタキサン。
- [5] 複数のシクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接され、該カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端に前記複数のシクロデキストリン分子が遊離しないように封鎖する封鎖基を有するポリロタキサンであって、前記両末端の封鎖基が —CO—NH—BI 基又は —CO—O—BI 基の構造を有する、上記ポリロタキサン。
- [6] 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化してポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカル

ボキシル化ポリエチレングリコールを得るカルボキシル化工程;及び前記カルボキシル化ポリエチレングリコールとシクロデキストリン分子とを混合して、シクロデキストリン分子の開口部に前記カルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンを得る包接工程;を有する擬ポリロタキサンの製造方法。

- [7] シクロデキストリン分子の開口部にカルボキシル化ポリエチレングリコールが串刺し状に包接されてなる擬ポリロタキサンであって、前記カルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端はCOOH基である擬ポリロタキサン。
- [8] 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル(TEMPO)によりポリエチレングリコールを酸化してポリエチレングリコールの両末端がカルボキシル化されたカルボキシル化ポリエチレングリコールを得る、カルボキシル化ポリエチレングリコールの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C08G65/332, C08L71/02, C08B37/16, A61L27/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C08G65/332, C08L71/02, C08B37/16, A61L27/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2001-083566 A1 (Center for Advanced Science and Technology Incubation, Ltd. (CASTI)), 08 November, 2001 (08.11.01), Claims; page 18, lines 13 to 16; page 22, line 13 to page 23, line 6; full text & JP 3475252 B2 & US 6828378 B2 & EP 1283118 A1	1, 2, 4, 5, 7 3, 6
X Y	JP 08-504794 A (Shell International Research Maatschappij B.V.), 21 May, 1996 (21.05.96), Claims; full text & WO 1994/014745 A1 & EP 0675869 B1	8 3, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 February, 2005 (08.02.05)

Date of mailing of the international search report
01 March, 2005 (01.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017402

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-319069 A (Japan Science and Technology Corp.), 24 November, 1999 (24.11.99), Claims; Par. No. [0017]; full text (Family: none)	1-8
A	JP 09-301893 A (Japan Science and Technology Corp.), 25 November, 1997 (25.11.97), Claims; Par. No. [0012]; full text (Family: none)	1-8
A	JP 10-306104 A (President of Japan Advanced Institute of Science and Technology, Hokuriku), 17 November, 1998 (17.11.98), Claims; Par. Nos. [0012] to [0014]; full text & US 6037387 A & EP 0877055 B1	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017402

Claim 5 includes a statement that the blocking group at each end of the carboxylated polyethylene glycol has a structure which is a -CO-NH-B1 group or -CO-O-B1 group. However, it is unclear as to what B1 indicates.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C08G65/332, C08L71/02, C08B37/16, A61L27/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C08G65/332, C08L71/02, C08B37/16, A61L27/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2001/083566 A1 (株式会社先端科学技術イン キュベーションセンター)、2001. 11. 08,	1、2、4
Y	特許請求の範囲、第18頁13~16行、第22頁13行~23頁 6行及び全文 & JP 3475252 B2 & US 68283 78 B2 & EP 1283118 A1	5、7 3、6
X	JP 08-504794 A (シエル・インターナショナル・ リサーチ・マーチャツピイ・ペー・ウイ)、1996. 05. 2	8
Y	1、特許請求の範囲及び全文、& WO 1994/014745 A1 & EP 0675869 B1	3、6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 02. 2005

国際調査報告の発送日

01. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中島 庸子

4 J

3346

電話番号 03-3581-1101 内線 3455

C (続き) . . . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-319069 A (科学技術振興事業団)、 1999. 11. 24、特許請求の範囲、段落番号【0017】及 び全文、(ファミリーなし)	1-8
A	JP 09-301893 A (科学技術振興事業団)、 1997. 11. 25、特許請求の範囲、段落番号【0012】及 び全文、(ファミリーなし)	1-8
A	JP 10-306104 A (北陸先端科学技術大学院大学 長)、1998. 11. 17、特許請求の範囲、段落番号【001 2】～【0014】及び全文、& US 6037387 A & E P 0877055 B1	1-8

請求の範囲5にはカルボキシル化ポリエチレングリコールの両末端の封鎖基が —CO—NH—B1 基または —CO—O—B1 基の構造を有すると記載されているが、B1が何を示すのかが不明瞭である。